

JP2000336071

**Title:
6-FLUOROBICYCLO[3.1.0] HEXANE DERIVATIVE**

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a 6-fluorobicyclo [3.1.0] hexane derivative capable of acting on a group 2 metabotropic glutamic acid receptor by oral administration useful for therapy and prevention of psychiatric impairment such as schizophrenia, etc., drug dependence, neurological disease such as cognitive impairment, etc. **SOLUTION:** This compound is expressed by formula I (R1 and R2 are each H, a 1-10C alkyl or the like; Y1 and Y2 are each H, a 1-10C alkylthio or the like), for example, (-)-(1R*, 2S*, 5R*, 6R*)-2amino-6-fluorobicycle[3.1.0] hexane-2, 6-dicarboxylic acid. The compound of formula I is obtained by using a γ -butyrolactol and a compound of the formula, $(R4O)2P(O)CHFCO2R3$ (R4 and R3 each R2 or R1 excluding H) as the starting material, reacting a compound of formula II which is obtained through an intermediate compound with diazomethane, carrying out a reaction in an inert solvent under the presence of a metal catalyst to obtain a compound of formula III which is obtained through an intermediate, changing the compound into a hydantoin derivative and then hydrolyzing under a basic condition.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-336071

(43)Date of publication of application : 05.12.2000

(51)Int.Cl.

C07C229/50
A61K 31/195
A61K 31/385
A61P 25/00
C07D339/06

(21)Application number : 11-211398

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 26.07.1999

(72)Inventor : NAKAZATO ATSUO
KUMAGAI TOSHIHITO
SAKAGAMI KAZUNARI
TOMIZAWA KAZUYUKI

(30)Priority

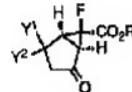
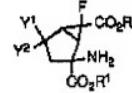
Priority number : 10246343 Priority date : 31.08.1998 Priority country : JP
11082607 25.03.1999 JP

(54) 6-FLUOROBICYCLO[3.1.0] HEXANE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a 6-fluorobicyclo [3.1.0] hexane derivative capable of acting on a group 2 metabotropic glutamic acid receptor by oral administration useful for therapy and prevention of psychiatric impairment such as schizophrenia, etc., drug dependence, neurological disease such as cognitive impairment, etc.

SOLUTION: This compound is expressed by formula I (R1 and R2 are each H, a 1-10C alkyl or the like; Y1 and Y2 are each H, a 1-10C alkylthio or the like), for example, $(-)(-1R^*, 2S^*, 5R^*, 6R^*)$ -2amino-6-fluorobicycle [3.1.0] hexane-2, 6-dicarboxylic acid. The compound of formula I is obtained by using a γ -butyrolactol and a compound of the formula, $(R4O)2P(O)CHFCO2R3$ (R4 and R3 each R2 or R1 excluding H) as the starting material, reacting a compound of formula II which is obtained through an intermediate compound with diazomethane, carrying out a reaction in an inert solvent under the presence of a metal catalyst to obtain a compound of formula III which is obtained through an intermediate, changing the compound into a hydantoin derivative and then hydrolyzing under a basic condition.



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特許2000-336071

(P2000-336071A)

(43)公開日 平成12年12月5日 (2000.12.5)

(51) Int.Cl.¹
 C 07 C 229/50
 A 61 K 31/195
 31/385
 A 61 P 25/00
 C 07 D 339/06

識別記号

F I
 C 07 C 229/50
 A 61 K 31/195
 31/385
 A 61 P 25/00
 C 07 D 339/06

アマコド¹ (参考)
 4 C 023
 4 C 086
 4 C 206
 4 H 006

審査請求未請求 請求項の数13 O L (全 19 頁)

(21)出願番号 特願平11-211398

(71)出願人 000002819

大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3丁目24番1号

(22)出願日 平成11年7月26日 (1999.7.26)
 (31)優先権主張番号 特願平10-246343
 (32)優先日 平成10年8月31日 (1998.8.31)
 (33)優先権主張国 日本 (JP)
 (31)優先権主張番号 特願平11-82607
 (32)優先日 平成11年3月25日 (1999.3.25)
 (33)優先権主張国 日本 (JP)

(72)発明者 中里 篤郎

東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株
式会社内

(72)発明者 熊谷 利仁

東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株
式会社内

(74)代理人 100074114

弁理士 北川 富造 (外3名)

最終頁に続く

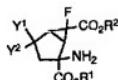
(54)【発明の名称】 6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体

(57)【要約】

【課題】 医薬として有用な新規化合物を提供すること。

【解決手段】 式

【化1】



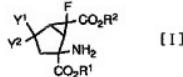
〔式中、R¹及びR²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキル基を示し、Y¹及びY²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基、C₁₋₅アルキルチオ基、C₁₋₅アルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示すか、一方が水素原子を示し他方が水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示すか、又はY¹及

びY²は一緒にになって酸素原子若しくは-X(C₂H₅)_nX基（Xは酸素原子又は硫黄原子：nは2又は3）を示す。〕で表されるフルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 [I]

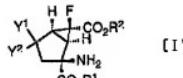
【化1】



[式 [I] 中、R¹及びR²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキル基を示し、Y¹及びY²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルチオ基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルキルアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示すか、一方が水素原子を示し他方が水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示すか、又はY¹及びY²は一緒になって酸素原子、-X(C₂H₅)_nX-基（Xは酸素原子又は硫黄原子；nは2又は3）を示す]で表される6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項2】 式 [I']

【化2】

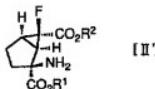


[式 [I'] 中、R¹及びR²、並びに、Y¹及びY²は前記式 [I] の場合と同様である]で表される相対立体配置を有する請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項3】 (+) 又は (-) -(1R*, 2S*, 6S*) -2-アミノ-6-フルオロ-4-置換ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項2記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項4】 式 [II']

【化3】



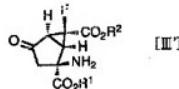
[式 [II'] 中、R¹及びR²は前記式 [I] の場合と同様である]で表される相対立体配置を有する請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項5】 (-) -(1R*, 2S*, 5R*, 6

R*) -2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項4記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項6】 式 [III']

【化4】

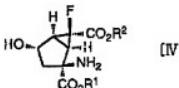


[式 [III'] 中、R¹及びR²は前記式 [I] の場合と同様である]で表される相対立体配置を有する請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項7】 (+) -(1R*, 2S*, 5S*, 6S*) -2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項6記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項8】 式 [IV']

【化5】



[式 [IV'] 中、R¹及びR²は前記式 [I] の場合と同様である]で表される相対立体配置を有する請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項9】 (+) 又は (-) -(1R*, 2S*, 4S*, 5S*, 6S*) -2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項8記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項10】 1つ又はそれ以上の医薬的に許容される粗体、賦形剤又は希臘剤と組み合わされた請求項1～9のいずれかに記載の化合物を含有してなる医薬的製剤。

【請求項11】 請求項1～9のいずれかに記載の化合物を有効成分とする医薬。

【請求項12】 グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬である請求項11記載の医薬。

【請求項13】 精神疾患又は神経疾患の治療乃至予防剤である請求項11又は12記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬として有用な6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体に関し、更に詳しくは、例え精神分裂病、不安及びその関

速疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、更に薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有用な新規2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、グルタミン酸受容体遺伝子のクローニングが相次ぎ、グルタミン酸受容体には驚異的な数のサブタイプが存在することが明らかとなった。現在、グルタミン酸受容体は、受容体がイオンチャネル型構造を持つ「イオノトロピック型」、及び、受容体がG-タンパク質と共に作用している「メタボロピック型」の2つに大きく分類されている。更に、イオノトロピック受容体は薬理学的にN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオニート(AMPA)及びカイニートの3種類に分類される(Science, 258, 597-603, 1992)、メタボロピック受容体はタイプ1~タイプ8の8種類に分類されている(J. Neurosci., 13, 1372-1378, 1993; Neuropharmacol., 34, 1-26, 1995)。

【0003】また、メタボロピックグルタミン酸受容体は薬理学的には3つのグループに分類される。この中で、グループ2(mGluR2/mGluR3)は、アデニルサイクラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸(cAMP)のホルモニン刺激性の蓄積を抑制する(Trends Pharmacol. Sci., 14, 13(1993))ことから、グループ2メタボロピックグルタミン酸受容体に作用する化合物は、急性及び慢性の精神医学的疾患及び神経学的疾患の治療又は予防に有効なはずである。そして、グループ2メタボロピックグルタミン酸受容体に作用する物質としては、特開平8-188561号公報に(+)-(1S,2S,5R,6S)-2-アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸が、また、EP878,463号公報に(1S,2S*,5R*,6R*)-2-アミノ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、(1S*,2S*,4S*,5R*,6R*)-2-アミノ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸及び(1S*,2R*,4S*,5S*,6S*)-2-アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸が開示されている。

【0004】ところで、フッ素原子は強い電子吸引性と高い脂溶性を付与する傾向を有しており、フッ素原子の導入された化合物は物性を大きく変える。このため、フッ素原子の導入は化合物の吸収性、代謝的安定性及び薬理作用に大きく影響を及ぼす可能性がある。しかし、フッ素原子の導入は決して容易なことではない。実際に、特開平8-188561号公報において、(+)-(1S,

2S,5R,6S)-2-アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸へのフッ素原子の導入は全く検討されていない。更に、EP878,463号公報に開示される(1S*,2R*,4S*,5S*,6S*)-2-アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸は、(1S*,2S*,4S*,5R*,6R*)-2-アミノ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の水酸基を通常用いるフッ素化試薬を用いて単にフッ素原子で置換したにすぎない。

【0005】

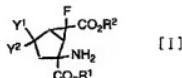
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、上記した背景技術の現状に鑑み、例えは、精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、特に経口投与でグルーピ2メタボロピックグルタミン酸受容体に作用することのできる薬物を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は、(+)-(1S,2S,5R,6S)-2-アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、(1S*,2S*,5R*,6R*)-2-アミノ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸及び(1S*,2S*,4S*,5R*,6R*)-2-アミノ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の6位にフッ素原子を導入した2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体について鋭意検討した結果、グルーピ2メタボロピックグルタミン酸受容体に経口投与で影響を及ぼすことのできる新規2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体を見出し、本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明は、式[I]

【化6】



【式中、R¹及びR²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキル基を示し、Y¹及びY²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルチオ基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ

基を示すか、一方が水素原子を示し他方が水酸基、C-1-アルコキシ基、C₃₋₈-シクロアルコキシ基又はC₃₋₈-シクロアルキルC₁₋₅-アルコキシ基を示すか、又はY¹及Y²は Y^1 は Y^2 になつて酸素原子若しくは $-\text{X}-(\text{CH}_2)_n-$ X-基（Xは酸素原子又は硫黄原子：nは2又は3）を示す。]で表される6-フルオロシクロ[3.1.0]-ヘキサン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

【0008】本発明において、 C_{1-10} アルキル基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、ブロピル基、イソブロピル基、ブチル基、イソブチル基、 β -ブチル基、ベンチル基、イソベントル基、 β -エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、 β -エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、ノリル基、デシル基などである。 C_{3-8} シクロアルキル基とは、例えばシクロブロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などである。 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-5} アルキル基とは、例えばシクロブロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などである。 C_{1-10} アルキルチオ基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルキルチオ基を示し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、ブロピルチオ基、イソブロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、 β -ブチルチオ基、ベンチルチオ基、イソベントルチオ基、 β -エチルブチルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、 β -エチルブチルチオ基、ヘプチルチオ基、イソヘプチルチオ基、オクチルチオ基、ノリルチオ基、デシルチオ基などである。 C_{3-8} シクロアルキルチオ基とは、例えばシクロブロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基などである。 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-5} アルキルチオ基とは、例えばシクロブロピルメチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基などである。 C_{1-5} アルコキシ基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を示し、例えばメトキシン基、エチキシ基、ブロボキシン基、イソブロボキシン基、トキシン基、イソブロトキシン基、 β -ブチルトキシン基、イソベントキシン基、 β -エチルプロポキシン基などである。 C_{3-8} シクロアルコキシ基とは、例えばシクロブロボキシン基、シクロブロトキシン基、シクロペンチルトキシン基、シクロヘキシルトキシン基などである。

【0009】また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫酸、塩酸、磷酸などの無機酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタヌスリホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチラジアミン、メチラジアンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、アンモニウムイオン等である。

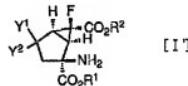
ルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などを挙げることができる。なお、本発明化合物は、各種の溶媒和物として存在し得るが、医薬としての適応性の面からは水和物が好ましい。

【0010】式【1】で示される化合物の中でY¹及びY²が共に水素原子、一綫になって酸素原子若しくは—X—(C₂H₅)_n基（Xは酸素原子又は硫黄原子：nは2又は3）を示すか、又は共に同一のC₁₋₅アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₅アルキルチオ基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基若しくはC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示す場合、1、2、及び6位に不炭素原子が存在する。したがって、この場合の本発明化合物は、光学活性体、そのエナンチオマーはそのラセミ体とし、現在である。

【0011】更に、Y¹及びY²が異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルチオ基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基若しくはC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示すか、又はY¹及びY²の一方が水素原子を示し他方が水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基若しくはC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示す場合、1、2、4、5及び6位に不斉炭素原子が存在する。したがって、この場合の本発明化合物は光学活性体、そのエナンチオマー、そのセミセミ、又は4位のY¹とY²に基づくジアステレオマー混合物として存在できる。

【0012】式[I]に示す化合物は、式[I']で示される下記の相対立体配置を有することが好ましい。

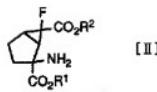
147 V



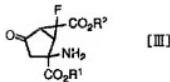
【0013】式 [I']において特に好みしい化合物としては、具体的には、(+) 又は (-) - (1R*, 2S*, 6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-置換ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸が挙げられる。

【0014】式 [I] に示す化合物において好ましい別の Y¹ 及び Y² の組合せは、共に水素原子、一緒にになって酸素原子、又は一方が水素原子で他方が水酸基である場合であり、それぞれ、下記の式 [II]、[III] 及び [IV] で示すことができる。

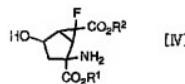
【化8】



【0015】
【化9】

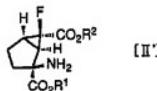


【0016】
【化10】

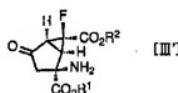


【0017】なお、式【I】、【III】及び【IV】に示す化合物は、それぞれ、式【I'】、【II'】及び【IV'】で示される下記の相対立体配置を有することが更に好ましい。

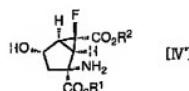
【化11】



【0018】
【化12】



【0019】
【化13】



【0020】式【I'】、【III'】及び【IV'】において特に好ましい化合物としては、それぞれ、光学活性体である、(−)-(1R*, 2S*, 5R*, 6R*)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]-ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、(+)-(1R*, 2S*, 5S*, 6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]-ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、及び、(+)又は(−)-(1R*, 2S*, 4S*, 5S*, 6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]-ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸が挙げられる。

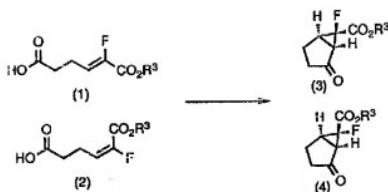
【0021】式【I】、【III】、【III']及び【IV】(式【I'】、【III'】、【IV'】)及び【IV'】(場合を含む)においてR¹とR²の片方又は両方が水素原子以外を示す場合、すなわちエステル体はグレーブ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、このエステル体は生体内で加水分解され、グレーブ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼすカルボン酸に変化する。このように、本発明化合物に含まれるエステル体はプロドラッグとして機能するため、極めて有用な化合物である。

【0022】

【発明の実施の形態】式【I】の化合物は、以下に示す反応に従って製造することができる。以下の反応式中、R¹、R²、Y¹、Y²は前記と同様であり、R³及びR⁴はそれぞれ水素原子を除くR²とR¹を示す。X¹は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。Y³及びY⁴は一緒になって-X(C₂H₅)_nX-基(Xは酸素原子又は硫黄原子:nは2又は3を示す)を示すか、或いは、同一又は異なってC₁₋₁₀アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルチオ基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示す。Arはフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基等のアリール基を示す。Z¹は一般的な水酸基の保護基を示し、Z²は一般的なアミノ基の保護基を示す。水酸基及びアミノ基の一般的保護基については、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に詳細に記載されており、この文献の開示は本明細書に組み込まれる。

【0023】

【化14】



まず、上記反応式に示されるように、フルオロアクリル酸誘導体の乙体(1)、E体(2)又は両者の混合物のカルボン酸部位を活性体とし、ジアゾメタンと反応させた後、金属触媒の存在下、不活性溶媒中に反応させることによってラセミのケトン体(3)、ラセミのケトン体(4)又は両者のジアステレオマー混合物を得ることができる。

【0024】ここで、カルボン酸部位の活性体とは、酸ハライド又は混合酸無水物を示す。酸ハライドは、例えばチオニルクロライド、オキザリルクロライド、四塩化炭素トリエニルホスフィン等の、カルボン酸の水酸基の一般的なハロゲン化試薬をフルオロアクリル酸誘導体の乙体(1)、E体(2)又は両者の混合物に反応させることによって得ることができる。混合酸無水物は、例えばクロロ炭酸イソブチリ、クロロ炭酸エチル等のハロ炭酸エステル、又は例えば無水酢酸、無水トリフルオロオク酸等の有機酰無水物を、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、又はジイソプロピルエチルアミン、ビリジン等の有機塩基類又は例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類の存在下又は非存在下、フルオロアクリル酸誘導体の乙体(1)、E体(2)又は両者の混合物に反応させることによって得ることができる。

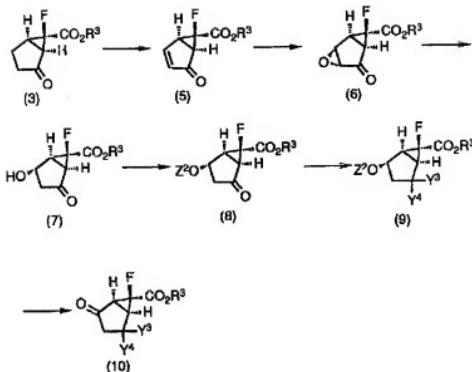
【0025】また、金属触媒としては、例えばヨウ化銅(I)、硫酸銅(II)、酢酸銅(II)、ビス(アセチルアセトナート)銅(I)、ビス(N-ヒーブチルサリチラルジイミダート)銅(II)などの銅試薬、又は酢酸ロジウム(II)、トリフルオロ酢酸ロジウム(II)などのロ

ジウム試薬、又は酢酸パラジウム(I I)、ビス(ベンゾニトリル)ジクロロパラジウム(I I)などのパラジウム試薬等を使用することができる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、又はトルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、又は塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等が挙げられる。

【0026】ラセミのケトン体(3)又はラセミのケトン体(4)は、例えばセルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体などのキラル担体を用いたHPLC法にて直接光学分割することができる。更に、ラセミのケトン体(3)又はラセミのケトン体(4)のエステル部位を通常の加水分解条件にてカルボン酸に導いた後、又は(+)-(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)(+)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)(+)又は(-)-アラニノール、ブルシン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアビエチルアミン等の光学活性なアミン類との塩とすることによっても光学分割することができる。更に、例え(+)(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)(+)又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)(+)又は(-)-アラニノール等の1級又は2級の光学活性アミン類と、又はジシクロヘキシカルボジイミド(DCC)等の一般的なアミド化試薬を用いてアミド体として分割することも可能である。

【0027】

【化15】



上記反応式に示されるように、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体として存在するケトン体(3)は、例えば塩基の存在下シリル化剤と反応させてシリエルノールエーテル体とした後、例えば酢酸パラジウム(I I)と反応させることによって、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体であるエノン体(5)に導くことができる。エノン体(5)は、例えば α -ブチルヒドロペルオキシド、 m -クロロ過安息香酸等の過酸化物と反応させてエボキシ体(6)とした後、例えばチオール類の存在下ジフェニルセレニド(*J. Org. Chem.* 59, 5179-5183(1994))にて還元し、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体であるケトアルコール体(7)に導くことができる。

【0028】ここで、塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、例えばリチウムジイソプロピルミド、カリウムビスト(トリメチルシリル)アミド等のアミド塩基類、例えば水素化ナトリウム等の無機塩基類等を使用することができる。シリル化剤としては、例えば塩化トリメチルシリラン、ヨウ化トリメチルシリラン、塩化 α -ブチルトリメチルシリラン等のシリラン化合物を使用することができる。反応溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の不活性溶媒が挙げられる。

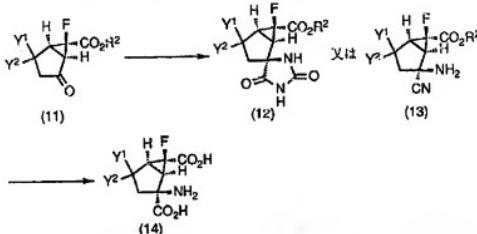
【0029】光学活性体、エナンチオマー若しくはラセミ体であるケトアルコール体(7)は、そのまま、あるいは必要に応じてケトアルコール体(7)の水酸基を一般的な水酸基の保護基で保護して光学活性体、エナンチオマー若しくはラセミ体のケトン体(ケトアルコール体(7)及びその水酸基保護タイプを併せて式(8)で示す)とした後に、例えば三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等のルイス酸の存在下、例えばアルコール又はチオールと反応させて化合物(9)とすることができます。

その後、 Z^2 が一般的な水酸基の保護基の場合は脱保護することによって、 Z^2 が水素原子である光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体のケタール又はチオケタール体(9)に導くことができる。 Z^2 が水素原子であるケタール又はチオケタール体(9)は、水酸基の酸化により光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体である化合物(10)に導かれる。

【0030】ここで水酸基の保護及び脱保護、並びにカルボニル基のケタール化及びチオケタール化については、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODOR A. W. GREEN and PETER G. M. WUTS著に記載の方法を用いることができる。また、酸化とは、例えばJones酸化やCollins酸化などに代表されるクロム系酸化剤、例えば過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン等のマンガン系酸化剤、例えばオギザリクロライド、無水酢酸、五酸化二リン、スルファートリオキサイドペリジン、ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)等を活性化剤として用いるジメチルスルホキシド系酸化剤、又は硝酸アンモニウムセリウム、硫酸セリウム等のセリウム系酸化剤、例えば過ルテニウム酸テトラブロピルアンモニウム、酸化ルテニウム等のルテニウム系酸化剤、Dess-Martin試薬等(OXIDATIONS IN ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, 1990, MILOS HUDLICKY著 参照)による酸化、或いは、例えばパラジウム、白金等を触媒として用いる酸素酸化を挙げることができ、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、又はトルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、又はアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸、ビリジン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中で行

うことができる。

【0031】ラセミ体の(5)、(6)、(7)、(8)、(9)又は(10)は、例えばセルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体などのキラル担体を用いたHPLC法によって直接光学分割することができる。また、ラセミ体の(5)、(6)、(7)、(8)、(9)又は(10)のエステル部位を一般的な塩基性条件下又は酸性条件下のエストラル加水分解条件により加水分解してカルボン酸とした後、例えば(+)-又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)-又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)-又は(-)-アラニン、ブルシン、シンコニ



化合物(3)、(7)及び(10)を含むケトン体(11)は本発明化合物の合成のための中間体として有用である。すなわち、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体のケトン体(11)は、ストレッカーアミノ酸合成 (Strecker Amino Acid Synthesis) (Ann., 75, 27 (1850); 91, 349 (1850))、ブッヘラーーベルグス反応 (Bucher-Bergs Reaction) (J. Prakt. Chem., 140, 69 (1934)) 又はこれらの方程式によって、ヒダントイン誘導体(12)又はアミノシアニド誘導体(13)とことができる。

[0033] ヒダントイン誘導体(12)及びアミノシアニド誘導体(13)は、例えば水酸化カリウム、水酸化カリウム等を用いた塩基性条件下での加水分解によつて、本発明化合物である、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体としての4-置換-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸(14)に導くことができる。

【0034】すなわち、例えば、ヒドントイン誘導体(1-2)又はアミノシアニド誘導体(1-3)のY¹とY²が-S-(CH₂)_n-S基を示すか、同一又は異なってC₁₋₁₀-アルキルオキシ基、C₃₋₈シクロアルキルオキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルオキシ基を示す場合は、化合物(1-2)又は(1-3)に対して水酸化ナトリウム、水酸化バリウム等を用いた堿性条件での加水分解を施すことによって、本発明化合物(1-4)の一つである、光学活性体、エナンチオマーブラセミ体の2-アミノ-6-フルオロ-4,4-ジカルボン酸に導くことができる。一方、ヒドントイン誘導体(1-2)及びアミノシアニ

ジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアピカルチアルアミン等の光学活性なアミノ類との塩にすることによって光学分割することができる。更に、例えば(+)又は(-)ー1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)ー2-アミノー1-ブタノール、(+)又は(-)ーアラニールなどの1級又は2級の光学活性アミン類と、例えばジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)等の一般的なアミド化試薬を用いてアミド体として光学分割することも可能である。

[0032]

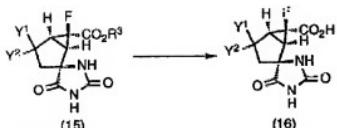
【化16】

ド誘導体(13)は、例えば硫酸等を用いた酸性条件下での加水分解によって、本発明化合物(14)の一つである、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体としての2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸に導くことができる。なお、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体の2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸は、例えば、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体の2-アミノ-6-フルオロ-4,4-ジアルキルチオビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸からのジアルキルチオ基の除去 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORE W. GREENE and PETERG. M. WILTS)

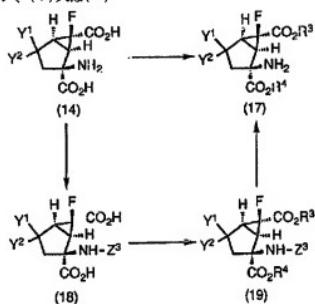
参照)によっても得ることができる。また、光学活性体、エナンチオマースはラセミ体の2-アミノ-6-フルオロロ-4-オキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸は、例えば光学活性体、エナンチオマースはラセミ体の2-アミノ-6-フルオロロ-4-ヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の水酸基の酸化(OXIDATIONS IN ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, 1990, MILOS HUDLICKY著 参照)によっても得ができる。この際、化合物(1-4)のカルボキシ基及びアミノ基は必要に応じ保護(Protecting Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene著, John Wiley & Sons社 参照))するところが好ましい。

[0035]

化171



式(15)のラセミ体は、例えばセルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体などのキラル化合物を用いたHPLC法によって直接光学分割することができる。また、ラセミ体の(15)は一般的な酸性条件下又は酸性条件下のエニステル加水分解条件によりエニステルを加水分解してカルボン酸(16)とした後、又は(-)-1-フニルエチルアミン(+)(+)又は(-)-



上記反応式に示されるように、本発明化合物である、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体の4-置換-2-アミノ-6-フルオロピクリゾ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸(14)は、R³-OH又はR⁴-OHで示されるアルコールを用いた一般的な方法にてエステル化するか、若しくは、アミノ基をZ³で示される保護基で保護して式(18)の化合物とした後にR³-X³又はR⁴-X⁴で示されるアルキルハライド、もしくはR³-OH又はR⁴-OHで示されるアルコールを用いた一般的な方法にてエステル化して式(19)で示される化合物に変換し、ついでアミノ基の保護基Z³を除去することによって、式(17)で示される、本発明化合物である光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体の4-置換-2-アミノ-6-フルオロピクリゾ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸のエステル体に誘導される。

【0037】ここで、アミノ基の保護、エステル化及びアミノ基の脱保護は一般的方法 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著 参照) で実施することができる。

2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノール、ブルシン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアピカルアミン等の光学活性なアミン類との塩にすることによっても光学分割ができる。更に、例えば(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノールなどの1級又は2級の光学活性アミン類と、例えばジシクロヘキシカルボジイド(DCC)等の一般的なアミド化試薬を用いてアミド体として光学分割することも可能である。

(0036)

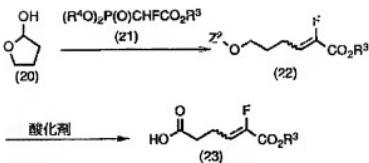
(化18)

【0038】式(17)の化合物がラセミ体である場合は、酸性キラル分割剤を用いた一般的な光学分割方法によって光学分割することができ、式(18)の化合物がラセミ体の場合は塩基性キラル分割剤を用いた一般的な光学分割方法によって光学分割することができる。

方の方法によつて分子量を下げることができる。
【0039】ここで、酸性キラル分離剤としては、例えば(+)又は(-)ジ-*p*-トルオルイル酒石酸、(+)又は(-)ジベンゾイル酒石酸、(+)又は(-)酒石酸、(+)又は(-)マンナンアル酸、(+)又は(-)レウコースのう酸、又は(+)又は(-)レウコースのうスルホン酸等の光学活性な有機酸類を使用することが可能であり、塩基性分離剤としては、例えば(+)又は(-)1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)2-アミノ-1-ブチナール、(+)又は(-)アーラニナル、ブルシジン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアビエチルアミン等の光学活性なアミン類を使用することができ
る。

100401

10046



ところで、上記反応式に示されるように、フルオロアクリル酸誘導体のZ体(1)、E体(2)又は式(23)で示されるZ体とE体の混合物は、 α -ブチラクトール(20)にホスホノ酢酸誘導体(21)を反応させて式(22)の化合物とし、更に、水酸基を直接又は水酸基を保護した後にカルボン酸へ酸化することによって得ることができる。

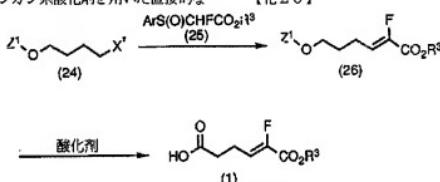
【0041】ここで、水酸基の保護は、一般的な水酸基の保護方法 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著 参照) で実施することができる。また、酸化の具体的な形態として、例えば、Jones酸化、ビリジニウムクロメート (PDC) などのクロム系酸化剤や例えば過マンガン酸カリウムなどのマンガン系酸化剤を用いた直接的な

カルボン酸への酸化、あるいは例えばSwern酸化などのジメチルスルホキシド酸化などにより、アルデヒドとした後、例えば亜塩素酸ナトリウムなどによりカルボン酸へと酸化する段階的な酸化 (OXIDATIONS IN ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, D C, 1990, MILOS HULICKY著 参照) を挙げることができます。

【0042】また、Z¹が例えば α -ブチルジメチルシリル基や α -ブチルジフェニルシリル基等である場合の化合物(22)は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によりZ体とE体の2つの異性体を分離することができます。

【0043】

【化20】



また、上記反応式に示すように、フルオロアクリル酸誘導体のZ体(1)は、式(24)で示されるハライド体にスルホキシド誘導体(25)を反応させて式(26)の化合物とし、水酸基の保護基Z¹を脱保護した後又は水酸基を保護したまま、酸化することによって得ることができる。

【0044】ここで、保護基Z¹の脱保護は、一般の方法 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著 参照) で実施することができる。また、酸化の具体的な形態としては、例えばJones酸化、ビリジニウムクロメート (PDC) などのクロム系酸化剤や例えば過マンガン酸カリウムなどのマンガン系酸化剤を用いた直接的なカルボン酸への酸化、あるいは例えばSwern酸化などのジメチルスルホキシド酸化等により、アルデヒドとした後、例えば亜塩素酸ナトリウム等によりカルボン酸へと酸化する段階的な酸化を挙げることができる。

【0045】本発明化合物は1つ又はそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合せて医薬

的剤とすることができる。前記担体、賦形剤及び希釈剤の例には、水、糖乳、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぶん、ガム、ゼラチン、アルギメント、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などが含まれる。

【0046】本発明化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される增量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグルーパ2メタボロピックルタミン酸受容体作用薬、或いは、精神疾患又は神経疾患の治療乃至予防剤として調製することができる。本発明の化合物は、

成人患者に対して0.01～5.00mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口投与することが可能である。なお、この投与量は治療対象となる疾病的具体的な種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可能である。

【0047】

【実施例】以下、実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明する。ただし、それによって本発明がこれらの例のみに限定されるものではない。

【0048】実施例1

(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロー-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【0049】(1) 硝素蒸気流下、ジエチルホスホノフルオロ酢酸エチル 8.9 g のテトラヒドロフラン 7.5 ml 溶液に、氷冷下、1.00 M ナトリウムビス(リミナルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液 7.80 ml を40分間かけて滴下し、更に45分間攪拌した。この反応溶液に、予め調製したターブチロラクトールの溶液(窒素蒸気流下、-7.8°Cにて、ターブチロラクトン 6.1 g のテトラヒドロフラン 7.5 ml 溶液に 1.01 M 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 7.03 ml を1.5時間かけて滴下し、この温度のまま、更に1.5時間攪拌した。)を30分間かけて滴下し、滴下終了後、水浴を外した。反応液を室温にて2時間、更に30°Cにて3時間攪拌後、6規定塩酸 1.20 ml にてクエンチした。反応液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を併せて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を涙別後、汎液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1)にて精製し、エチル 2-フルオロー-6-ヒドロキシ-2-ヘキセノエートをZ体とE体の約1 : 3の混合物として7.9 gを得た。得られた化合物のプロトンNMRのデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.34 (3H × 1/4, t, J=7.1 Hz), 1.36 (3H × 3/4, t, J=7.1 Hz), 1.73 (2H, quint., J=6.6 Hz), 2.01 (1H, br.s.), 2.30-2.41 (2H × 1/4, m), 2.56-2.68 (2H × 3/4, m), 3.63-3.73 (2H, m), 4.30 (2H × 1/4, q, J=7.1 Hz), 4.32 (2H × 3/4, q, J=7.1 Hz), 5.94 (1H × 3/4, dt, J=21.3, 8.7 Hz), 6.16 (1H × 1/4, dt, J=33.2, 8.7 Hz)

【0050】(2) エチル 2-フルオロー-6-ヒドロキシ-2-ヘキセノエートのZ体とE体の約1 : 3の混合物 7.8 g と t-ブチルジフェニルシリロシラン 1.46 g を N,N-ジメチルホルムアミド 4.0 ml に溶解し、氷冷下、イミダゾール 4.5 g を加えた。反応液を室温まで昇温後、酢酸エチルにて希釈した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄

し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を涙別後、汎液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：MSG D-4-0-60 A (洞海化学社製)、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 50 : 1)にて幾何異性体を分離・精製し、エチル 2-フルオロー-6-ヒドロキシ-2-ヘキセノエート 2.4 g、及び、エチル 2-フルオロー-6-ヒドロキシ-2-ヘキセノエート 7.1 g をそれぞれ得た。

【0051】エチル 2-フルオロー-6-ヒドロキシ-2-ヘキセノエートのプロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.05 (9H, s), 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.61-1.76 (2H, m), 2.31-2.43 (2H, m), 3.68 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.14 (1H, d, t, J=33.4, 7.8 Hz), 7.33-7.49 (6H, m), 7.62-7.70 (4H, m)

MS (C I) (P o s) m/e : 415 (M⁺ + 1), 357 (M⁺ - 7), 337 (M⁺ - 77, 100%)

【0052】エチル 2-フルオロー-6-ヒドロキシ-2-ヘキセノエートのプロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.05 (9H, s), 1.32 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.61-1.77 (2H, m), 2.56-2.69 (2H, m), 3.69 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.92 (1H, d, t, J=21.8, 8.1 Hz), 7.33-7.48 (6H, m), 7.62-7.70 (4H, m)

MS (C I) (P o s) m/e : 415 (M⁺ + 1), 357 (M⁺ - 7), 337 (M⁺ - 77, 100%)

【0053】(3) エチル 2-フルオロー-6-ヒドロキシ-2-ヘキセノエート 2.3 g をアセトン 1.2 ml に溶解し、氷冷下、8規定 J o n e s test 薬 9 ml を加えた。反応液を室温にて2.5時間攪拌後、氷冷下、反応液に2-プロパンオールを加えて過剰の試薬をクエンチした。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を併せて水2回及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を涙別後、汎液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 3 : 1)にて精製し、エチル 2-フルオロー-5-カルボキシ-2(Z)-ベンゼノエート 9.70 mg を得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.46-2.60 (4H, m), 4.29 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.03-6.27 (1H, m)

MS (C I) (P o s) m/e : 191 (M⁺ + 1, 100%)

【0054】同様にして、エチル 2-フルオロー-5-カルボキシ-2(E)-ベンゼノエートを得た。プロトン

NMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl_3) δ(ppm) : 1.36(3H, t, J=7.1Hz),
2.54(2H, t, J=7.3Hz), 2.78-2.90(2H, m), 4.32(2H, q, J=7.1Hz), 5.98(1H, dt, J=20.5, 8.2Hz)
MS(C I)(P o s)m/e : 191(M⁺+1), 173(M⁺-17, 100%)

【0055】(4) エチル 2-フルオロ-5-カルボキシ-2(Z)-ベンテノエート 9.20 mgとオギザリルクロライド 1.3 m lをヘキサン中3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、真空オーブで乾燥した。得られた残渣に、氷冷下、過剰量のジアゾメタンのエーテル溶液を滴下後、室温にて1時間搅拌した。反応液を沪過し、沪液を減圧下濃縮した。得られた残渣をベンゼン10 mLに溶解し、ビス(N-テトラチルサリチラルジミグロ)銅(I) 4.0 mgのベンゼン1 200 mL溶液に、加熱還流下、30分かけて滴下した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: ワコダルC 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-アセトン=9 : 1)にて精製し、(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソピクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 26.3 mgを得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl_3) δ(ppm) : 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 2.05-2.55(4H, m), 2.59(1H, d, J=6.6Hz), 2.70-2.77(1H, m), 4.30(2H, q, J=7.1Hz)
MS(IonSpray)(P o s)m/e : 187(M⁺+1), 204(M⁺+18), 209(M⁺+23, 100%)

【0056】同様にして、(1RS, 5RS, 6SR)エチル 6-フルオロ-2-オキソピクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートを得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl_3) δ(ppm) : 1.36(3H, t, J=7.1Hz), 2.00-2.80(6H, m), 4.32(2H, q, J=7.1Hz)

MS(IonSpray)(P o s)m/e : 187(M⁺+1, 100%)

【0057】実施例2

(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソピクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【0058】(1) 60%水素化ナトリウム(油性)3.7 gをN,N-ジメチルホルムアミド8.5 mLに懸滴し、氷冷下、これにフェニルスルフィニルフルオロ酢酸エチル 19.6 gのN,N-ジメチルホルムアミド3.5 mL溶液を30分間かけて滴下した。滴下終了後、氷冷のまま30分間搅拌し、ついで室温にて30分間搅拌した。氷冷下、1-ブロモ-4-テトラドロビニルオキシブタン20.2 gを一度に加えた後、室温にて4時間、9.5-11.0°Cにて1時間搅拌した。反応液を室温まで冷却後、水中に注ぎ、1.0%ヘキサン-酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶

液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を沪別後、沪液を減圧下濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル: ワコダルC 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-アセトン=20 : 1)ついて(シリカゲル: MSG D-40-60 A (酒海化学社製)、展開溶媒: ヘキサン-アセトン=20 : 1)にて精製し、エチル 2-フルオロ-6-テトラヒドロピラニルオキシ-2(Z)-ヘキセノエート 7.4 gを得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl_3) δ(ppm) : 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.46-1.90(8H, m), 2.30-2.41(2H, m), 3.33-3.57(2H, m), 3.72-3.90(2H, m), 4.28(2H, q, J=7.1Hz), 4.57-4.60(1H, m), 6.17(1H, dt, J=33.3, 7.8Hz)
MS(C I)(P o s)m/e : 261(M⁺+1), 85(M⁺-175, 100%)

【0059】(2) 実施例1の(3)と同様にして、エチル 2-フルオロ-5-カルボキシ-2(Z)-ベンテノエート 4.7 gを得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl_3) δ(ppm) : 1.34(3H, t, J=7.1Hz), 2.46-2.60(4H, m), 4.29(2H, q, J=7.1Hz), 6.03-6.27(1H, m)

MS(C I)(P o s)m/e : 191(M⁺+1, 100%)

【0060】(3) 実施例1の(4)と同様にして、(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソピクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 2.8 gを得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl_3) δ(ppm) : 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 2.05-2.55(4H, m), 2.59(1H, d, J=6.6Hz), 2.70-2.77(1H, m), 4.30(2H, q, J=7.1Hz)

MS(IonSpray)(P o s)m/e : 187(M⁺+1), 204(M⁺+18), 209(M⁺+23, 100%)

【0061】実施例3

(1R*, 5R*, 6R*)エチル 6-フルオロ-2-オキソピクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【0062】実施例1の(4)と同様にして得た、(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソピクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 9.19 mgをCHIRALPAK AD(ダイセル化学工業、2.0 X 25 cm, Eluent: n-ヘキサン/2-ブロノノール = 3 : 1, Flow Rate: 5.0 mL/min, Temp.: 室温, Detect: UV 210 nm)を用いたHPLCにより分割し、(+)-(1R*, 5R*, 6R*)エチル 6-フルオロ-2-オキソピクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 4.23 mg及び(-)-(1R*, 5R*, 6R*)エチル 6-フルオロ-2-オキソピクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 4.05 mgを得た。

【0063】(+)-(1R*,5R*,6R*)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.33(3H,t,J=7.1Hz), 2.05-2.55(4H,m), 2.59(1H,d,J=6.6Hz), 2.70-2.77(1H,m), 4.30(2H,q,J=7.1Hz)

MS (IonSpray) (P o s) m/e : 187(M⁺1), 204(M⁺18), 209(M⁺+23,100%)

t_g=5.65 min (CHIRALPAK AD 0.46×25cm, Eluent:n-Hexane/2-Propanol=3:1, Flow rate:1.0ml/min, Temp.:rt., Detect:UV210nm)

[α]_D²⁷=+27.9.8 (c=0.13 CHCl₃)

【0064】(-)-(1R*,5R*,6R*)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.33(3H,t,J=7.1Hz), 2.05-2.55(4H,m), 2.59(1H,d,J=6.6Hz), 2.70-2.77(1H,m), 4.30(2H,q,J=7.1Hz)

MS (IonSpray) (P o s) m/e : 187(M⁺1), 204(M⁺18), 209(M⁺+23,100%)

t_g=9.13 min (CHIRALPAK AD 0.46×25cm, Eluent:n-Hexane/2-Propanol=3:1, Flow rate:1.0ml/min, Temp.:rt., Detect:UV210nm)

[α]_D²⁷=-30.3.3 (c=0.16 CHCl₃)

【0065】実施例4

(1R,S,2S,R,5R,S,6R,S)-2-スピロ-5'-ヒダントイ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸の合成

【0066】(1R,S,2S,R,5R,S,6R,S)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレト 2.56 g をエクタール 2.5 ml に溶解し、氷冷下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.4 ml を滴下し、この温度のまま 10 分間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸にて酸性 (pH 1) とした後、酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。水層を酢酸エチルにて 2 回抽出し、有機層を併せて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を別段後、涙液を減圧下濃縮した。得られた残渣を水-エタノール (1:1) の混合溶液 2 ml に溶解し、炭酸アソニウム 7.96 mg とシアノ化カリウム 2.77 mg を加え 55 ℃で 8.5 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、過塩素酸を加えて反応液を中和した。イオン交換クロマトグラフィー (AG50W-X8 陽イオン交換樹脂 (Bio-Rad)、展開溶媒：水-5.0%THF/水-1.0%ビリジン/水) で精製し、(1R,S,2S,R,5R,S,6R,S)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 3.20 mg を得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.49-1.70(1H,m), 1.93-2.40(5H,m), 8.08(1H,s), 10.71(1H,s)

MS (C I) (P o s) m/e : 229(M⁺+1,100%)

【0067】同様にして下記の化合物を得た。それぞれ、物性データを併せて示す。

(1R,S,2S,R,5R,S,6S,R)-2-スピロ-5'-ヒダントイ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.80-2.38(6H,m), 7.34(1H,s), 10.74(1H,s)

MS (C I) (P o s) m/e : 229(M⁺+1,100%)

【0068】(+)-(1R*,2S*,5R*,6R*)-2-スピロ-5'-ヒダントイ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.49-1.70(1H,m), 1.93-2.40(5H,m), 8.08(1H,s), 10.71(1H,s)

MS (C I) (P o s) m/e : 229(M⁺+1,100%)

[α]_D^{25.5}=+77.8.7 (c=0.43 1N NaOH)

【0069】(-)-(1R*,2S*,5R*,6R*)-2-スピロ-5'-ヒダントイ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.49-1.70(1H,m), 1.93-2.40(5H,m), 8.08(1H,s), 10.71(1H,s)

MS (C I) (P o s) m/e : 229(M⁺+1,100%)

[α]_D^{25.5}=-77.3.0 (c=0.41 1N NaOH)

【0070】実施例5

(1R,S,2S,R,5R,S,6R,S)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

【0071】(1R,S,2S,R,5R,S,6R,S)-2-スピロ-5'-ヒダントイ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 2.00 mg を 6.0% 硫酸 3.0 ml 中、140℃にて 6 日間搅拌した。反応溶液を水冷し、5 規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、イオン交換クロマトグラフィー (AG50W-X8 陽イオン交換樹脂 (Bio-Rad)、展開溶媒：水-5.0%THF/水-1.0%ビリジン/水) で精製し、(1R,S,2S,R,5R,S,6R,S)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸を 6.1 mg 得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (TFA-d) δ (ppm) : 2.15-2.28(1H,m), 2.7(1H,dt, J=13.5, 8.6Hz), 2.67-2.94(4H,m)

MS (IonSpray) (Nega) m/e : 202(M⁻,1,100%)

【0072】同様にして下記の化合物を得た。それぞれ、物性データを併せて示す。

(1R,S,2S,R,5R,S,6S,R)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

¹H-NMR (TFA-d) δ (ppm) : 2.36-2.54(2H,m), 2.8-2.87(4H,m)

MS (IonSpray) (Nega) m/e : 202(M⁻,1,100%)

【0073】(−)-(1R*,2S*,5R*,6R*)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

¹H-NMR(TFA-d) δ (ppm) : 2.15-2.28 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J=13.5, 8.6Hz), 2.67-2.94 (4H, m)

MS (IonSpray) (Nega)m/e : 202 (M*-1,100%)
[α]_D²⁸=-58.8 (c<0.14 H₂O)

【0074】(+)-(1R*,2S*,5R*,6R*)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

¹H-NMR(TFA-d) δ (ppm) : 2.15-2.28 (1H, m), 2.5

7 (1H, dd, J=13.5, 8.6Hz), 2.67-2.94 (4H, m)

MS (IonSpray) (Nega)m/e : 202 (M*-1,100%)
[α]_D²⁸=+57.4 (c<0.16 H₂O)

【0075】実施例6

(1RS,5RS,6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-エン-6-カルボキシレートの合成

【0076】窒素雰囲気下、n-ブチルリチウム7.8m l (1.61M-ヘキサン溶液)と1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン20.3gから調整したリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン23.0m l中に、-7.8°Cでテトラヒドロフラン23.0m lに溶解した(1RS,5RS,6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート1.9.5gを滴下した。この温度で1時間攪拌した後、クロロトリメチルシリル19.8m lを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に無水ヘキサンを加え、無機塩を沪別後、沪液を減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル240m lに溶解し、酢酸バラジウム9.5gを加え、室温で一夜夜攪拌した。反応液をジエチルエーテル240m lで希釈し、セライトを用いハパラジウムを沪別し、沪液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: フコウゲルC 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9 : 1～5 : 1)にて精製し、(1RS,5RS,6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-エン-6-カルボキシレート1.7.1gを得た。プロトンNMRとマススペクトルデータを示す。

¹H-NMR(DCl₃) δ (ppm) : 1.34 (3H, t, J=7.3Hz), 2.78 (1H, dt, J=0.6, 5.8Hz), 3.22 (1H, dd, J=2.9, 5.8Hz), 4.31 (2H, q, J=7.3Hz), 6.07 (1H, dd, J=0.6, 5.6Hz), 7.42 (1H, ddd, J=0.6, 2.9, 5.6Hz)

MS (C I) (P o s) m/e : 185 (M⁺+1,100%)

【0077】実施例7

(1RS,3RS,4RS,5SR,6RS)エチル 3,4-エポキシー-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【0078】(1RS,5RS,6RS)エチル 6-フル

オロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-エン-6-カルボキシレート16.9gをトルエン100m lに溶解し、7.0%t-ブチルヒドロペルオキシド水溶液30.6m lと10%ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド/メタノール溶液11.5m lを加え、室温で4時間搅拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を併せて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を沪別後、沪液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: フコウゲルC 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=8 : 1～6 : 1)にて精製し、(1RS,3RS,4RS,5SR,6RS)エチル 3,4-エポキシー-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート1.3.4gを得た。プロトンNMRとマススペクトルデータを示す。

¹H-NMR(DCl₃) δ (ppm) : 1.34 (3H, t, J=7.3Hz), 2.50 (1H, ddt, J=0.8, 2.4, 6.0Hz), 3.19 (1H, dt, J=0.8, 6.0Hz), 3.53 (1H, dt, J=0.8, 2.4Hz), 4.02 (1H, tt, J=0.8, 2.4Hz), 4.32 (2H, q, J=7.3Hz)

MS (E I) (P o s) m/e : 99 (M⁺-101,100%), 200 (M⁺)

【0079】実施例8

(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【0080】窒素雰囲気下、N-アセチル-レーシステイン2.3g、四ほう酸ナトリウム十水物54.3g及びジフェニルジセリニド0.7gを脱気した水-エタノール(1:1)混合溶液450m lに懸濁し、テトラヒドロフラン22.5m lに溶解した(1RS,3RS,4RS,5SR,6RS)エチル 3,4-エポキシー-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート9.5gを加え、室温で一夜、38°Cで12時間、8.5°Cで5時間搅拌した。反応液を室温まで冷却後、水に注ぎ、ジエチルエーテルで3回抽出し、有機層を併せて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を沪別後、沪液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: フコウゲルC 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3 : 1～1 : 1)にて精製し、(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート3.9gを得た。プロトンNMRとマススペクトルデータを示す。

¹H-NMR(DCl₃) δ (ppm) : 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.05 (1H, d, J=5.1Hz), 2.30 (1H, dd, J=3.5, 19.2Hz), 2.63 (1H, dt, J=5.9, 19.2Hz), 2.72 (1H, d, J=5.9Hz), 2.85 (1H, dd, J=2.1, 5.9Hz), 4.31 (2H, q, J=7.1Hz), 4.76 (1H, t, J=5.1Hz)

MS(E I)(P o s)m/e; 129(M⁺-73,100%), 202
(M⁺)

【0081】実施例9

(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【0082】(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 2.8 gとt-ブチルジメチルクロロシラン 2.5 gをN,N-ジメチルホルムアミド 14 mlに溶解し、氷冷下、イミダゾール 1.0 gを加え、室温で一夜搅拌した。反応液を水に注ぎ、n-ヘキサン-酢酸エチル(1:9)で抽出し、有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を沪別後、沪液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコグルC 200 (和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=1:5:1)にて精製し、(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 3.8 gを得た。プロトンNMRとマススペクトルデータを示す。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm); 0.1 1(3H,s), 0.13(3H,s), 0.90(9H,s), 1.33(3H,t,J=7.1Hz), 2.21(1H,dd,J=4.0,19.1Hz), 2.57(1H,dt,J=5.6,19.1Hz), 2.60-2.72(4H,m), 4.31(2H,q,J=7.1Hz), 4.66(1H,d,J=5.6Hz)

MS(C I)(P o s)m/e; 259(M⁺-57,100%), 317(M⁺+1)

【0083】実施例10

(1RS,4RS,5RS,6SR)エチル 2,2-エチレンジオ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【0084】(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 3.7 gと1,2-エタンジオール 1.2 mlをクロロホルム 3.7 mlに溶解し、三ッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を滴下し、室温で一夜搅拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を沪別後、沪液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコグルC 200 (和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=2:1)にて精製し、(1RS,4RS,5RS,6SR)エチル 2,2-エチレンジオ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 3.2 gを得た。プロトンNMRとマススペクトルデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm); 1.32(3H,t,J=7.1Hz), 2.07(1H,d,J=7.1Hz), 2.38-2.69(4H,m), 3.33-3.45(4H,m), 4.27(2H,q,J=7.1Hz), 4.50(1H,dd,J=5.5,7.1Hz)

MS(E I)(P o s)m/e; 131(M⁺-147,100%), 278(M⁺)

【0085】実施例11

(1RS,5RS,6SR)エチル 4,4-エチレンジオ-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【0086】(1RS,4RS,5RS,6SR)エチル 2,2-エチレンジオ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 3.1 gとジシクロヘキシルカルボジミド 9.0 gをジメチルスルホキシド 1.6 mlに溶解し、ピリジン 1.2 ml及びトリフルオロ酢酸 0.6 mlを順次滴下し、室温で一夜搅拌した。生じた尿素を沪別し、酢酸エチルで洗浄後、沪液を酢酸エチルで希釈し、水で三回及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を沪別後、沪液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコグルC 200 (和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=5:1)にて精製し、(1RS,5RS,6SR)エチル 4,4-エチレンジオ-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 2.6 gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm); 1.35(3H,t,J=7.1Hz), 2.79(1H,d,J=6.3Hz), 2.86-3.08(2H,m), 3.18(1H,dd,J=1.9,6.3Hz), 3.38-3.53(4H,m), 4.31(2H,q,J=7.1Hz)

MS(E I)(P o s)m/e; 131(M⁺-145,100%), 276(M⁺)

【0087】実施例12

(1R*,2S*,5R*,6S*)-2-スピロ-5'-ヒダントイマー 4,4-エチレンジオ-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【0088】(1)(1RS,5RS,6SR)エチル 4,4-エチレンジオ-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 3 gをエタノール 5.0 mlに溶解し、氷冷下、1規定水酸化ナトリウム水溶液 5.0 mlを滴下し、この温度のまま15分間搅拌した。反応液を室温に昇温後、炭酸アンモニウム 1.1 gとシアノ化カリウム 3.50 mgを加え37°Cで3時間搅拌した。反応混合物を氷冷し、濃塩酸を加えて反応液のpHを1に調整した後、エタノール 5 mlを加え、この温度で1時間搅拌した。生じた結晶を沪別し、エタノール-水(2:1)混合溶液で洗浄後、80°Cで乾燥し(1RS,2SR,5RS,6SR)-2-スピロ-5'-ヒダントイマー 4,4-エチレンジ

オー6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸1.1gを得た。プロトンNMRとマススペクトルデータを示す。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.37-2.50(2H,m), 2.68(1H,dd,J=1.9,6.9Hz), 2.76(1H,dd,J=4.2,15.4Hz), 3.28-3.50(4H,m), 8.10(1H,s), 10.78(1H,s) MS(E/S)(Nega)m/e : 317(M⁺-1,100%)

[00891](2)(1R,S,2SR,5RS,6SR)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-4,4-エチレンジオ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸5.7gと(R)-(-)-1-フェニルエチルアミン2.6gをジメチルホルムアミド240mLに溶解し1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物3.4gと1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボン酸ジミド塩酸塩4.1gを水冷下加え、室温で一夜搅拌した。1規定塩酸に反応溶液を加え、酢酸エチルで4回抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を涙別後、減圧下濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル: MSG D-40-60A (洞海化学社製)、展開溶媒: クロロホルム-メタノール=50:1)に付し、(1R*,2S*,5R*,6S*)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-4,4-エチレンジオ-6-フルオロ-N-((R)-1-フェニルエチル)ビシクロ[3.1.0]

ヘキサン-6-カルボキシアミドの低極性ジアステオマー(R/F値0.74(TLC:シリカゲル60 F₂₅₄(メルク製)、展開溶媒:クロロホルム-メタノール=9:1))3.5gと(1R*,2S*,5R*,6S*)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-4,4-エチレンジオ-6-フルオロ-N-((R)-1-フェニルエチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシアミドの極性ジアステオマー(R/F値0.69(TLC:シリカゲル60 F₂₅₄(メルク製)、展開溶媒:クロロホルム-メタノール=9:1))3.5gを得た。それぞれの化合物の融点及び比旋光度を示す。

[00901]低極性ジアステオマー

m.p. 28.8-28.9°C

[α]_D²⁸=+62.55(c=0.21 MeOH)

[00911]極性ジアステオマー

m.p. 31.5-31.6°C

[α]_D²⁸=+52.58(c=0.24 MeOH)

[00921]実施例13

(1RS,2SR,5SR,6SR)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

[0093] (1RS,2SR,5RS,6SR)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-4,4-エチレンジオ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸5.00mgを60%硫酸(W/V%)1.2mL中、14.5°Cにて4日間搅拌した。反応溶液を水冷し、5規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、イオン交換

クロマトグラフィー(AG50W-X8 陽イオン交換樹脂(Bi o-Rad)、H⁺型、展開溶媒:水-50%THF/水-水-10%ビリジン/水)で精製後、得られた結晶をテトラヒドロフラン-水混合溶液で洗浄し、(1R,S,2SR,5SR,6SR)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸を41mgを得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(TFA-d) δ(ppm) : 3.16(1H,dd,J=4.6,19.5Hz), 3.45(1H,dd,J=4.6,19.5Hz), 3.46(1H,d,J=6.6Hz), 3.67(1H,d,J=6.6Hz)

MS(E/S)(Nega)m/e : 216(M⁺-1)

[0094] 同様にして、(1R*,2S*,5R*,6S*)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-4,4-エチレンジオ-6-フルオロ-N-((R)-1-フェニルエチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシアミドの低極性ジアステオマー及び極性ジアステオマーより下記化合物を得た それぞれの化合物の物性データを示す。

[0095] (-)-(1R*,2S*,5S*,6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

m.p. 17.5°C(分解)

¹H-NMR(TFA-d) δ(ppm) : 3.16(1H,dd,J=4.6,19.5Hz), 3.45(1H,dd,J=4.6,19.5Hz), 3.46(1H,d,J=6.6Hz), 3.67(1H,d,J=6.6Hz)

MS(E/S)(Nega)m/e : 216(M⁺-1)

[α]_D²⁸=-97.01(c=0.16 H2O)

[0096] (+)-(1R*,2S*,5S*,6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

m.p. 17.5°C(分解)

¹H-NMR(TFA-d) δ(ppm) : 3.16(1H,dd,J=4.6,19.5Hz), 3.45(1H,dd,J=4.6,19.5Hz), 3.46(1H,d,J=6.6Hz), 3.67(1H,d,J=6.6Hz)

MS(E/S)(Nega)m/e : 216(M⁺-1)

[α]_D²⁸=+99.84(c=0.13 H2O)

[0097] 実施例14

(1RS,2SR,5RS,6SR)-2-アミノ-4,4-エチレンジオ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

[0098] (1RS,2SR,5RS,6SR)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-4,4-エチレンジオ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸1.20mgを2規定水酸化ナトリウム1.4mL中、1.5日間加热煮沸した。反応溶液を放冷した後、イオン交換クロマトグラフィー(AG50W-X8 陽イオン交換樹脂(Bi o-Rad)、H⁺型、展開溶媒:水-50%THF/水-水-10%ビリジン/水)で精製し、(1RS,2SR,5RS,6SR)-2-アミ

ノ-4,4-エチレンジオール-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸を75mgを得た。物性データを示す。

m.p. 230°C(分解)

¹H-NMR(TFA-d) δ(ppm): 3.07(1H,dd,J=5.5,16.1Hz), 3.16(1H,d,J=5.5Hz), 3.25(1H,dd,J=2.7,7.1Hz), 3.38-3.51(5H,m)

MS(E S)(Nega)m/e: 292(M⁺-1,100%)

[00991]実施例15

(1RS,2SR,4SR,5SR,6SR)エチル2-スビロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

[01000](1RS,4SR,5SR,6RS)エチル6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート1.3gをエタノール3.7mlに溶解し、氷冷下、1規定水酸化ナトリウム水溶液3.7mlを滴下し、この温度のまま15分間搅拌した。反応液を室温に昇温後、炭酸アンモニウム860mgとシアノ化カリウム260mgを加え37°Cで3日間搅拌した。反応混合物を氷冷し、過塩酸を加えて反応液のpHを1に調整した。この溶液を、イオン交換クロマトグラフィー(AG50W-X8陽イオン交換樹脂(Bio-Rad)、H⁺型、展開溶媒:水)に付し粗の(1RS,2SR,4SR,5SR,6SR)-2-スビロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸450mgを得た。(この(1RS,2SR,4SR,5SR,6SR)-2-スビロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸450mg、エタノール900g及び4-ジメチルアミノノビリジン200mgをジメチルホルムアミド3.9mlに溶解し、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド塩酸塩380mgを加え、一夜搅拌した。反応液を1規定塩酸に注ぎ、クロロホルムで6回抽出し、有機層を併せて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を別器、涙液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:MSG-D75-60A(洞海化学社製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=50:1)にて精製し、(1RS,2SR,4SR,5SR,6SR)エチル2-スビロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート198mgを得た。プロトンNMRとマススペクトルデータを示す。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.21(3H,t,J=7.2), 1.90-2.08(2H,m), 2.26(1H,dd,J=1.8,7.2Hz), 2.45(1H,dd,J=1.8,7.2Hz), 4.17(2H,q,J=7.2Hz), 4.33(1H,dd,J=5.6,8.8Hz), 4.75(1H,d,J=8.8Hz), 8.13(1H,s), 1.00(1H,s)

MS(E S)(Nega)m/e: 271(M⁺-1,100%)

[0101]実施例16

(1RS,2SR,4SR,5SR,6SR)-2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

[0102](1RS,2SR,4SR,5SR,6SR)エチル2-スビロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート140mgを60%硫酸(W/V%)4ml中、144.5°Cにて2.5日間搅拌した。反応溶液を氷冷し、5規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、イオン交換クロマトグラフィー(AG50W-X8陽イオン交換樹脂(Bio-Rad)、H⁺型、展開溶媒:水-50%THF/水-水-10%ビリジン/水)で精製後、得られた結晶をアセトン-テトラヒドロフラン混合溶液で洗浄し、(1RS,2SR,4SR,5SR,6SR)-2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸を17mgを得た。物性データを示す。

m.p. 220°C(分解)

¹H-NMR(pyridine-d₆/D₂O=1/1) δ(ppm): 2.56-2.75(3H,m), 2.92(1H,dd,J=1.2,6.9), 4.56(1H,d,J=5.4Hz)

MS(E S)(Nega)m/e: 218(M⁺-1,100%)

[0103]試験例 [被検菌のcAMP蓄積に及ぼす効果]

代謝型グルタメート受容体 mGluR2安定発現CH0細胞を、10%透析馬胎児血清含有グルベッコ改変イーグル培地[1% Proline、50 units/ml Penicillin, 50 μg/ml Streptomycin, 2 mM L-glutamine e(用時添加)]を用いて1.26×10⁴cells/well/0.32cm²/150μlの割合で96穴プレートに播種し、37°C、5%CO₂下で2日間培養を行った。その後、L-Glutamine free培地に交換し、4時間後に上清を吸引除去し、150μl PBS(+)-IBMX(1.0mM PBS(-), 1mM MgCl₂, 1mM CaCl₂, 1mM IBMX)を添加して、20分間、37°C、5%CO₂存在下でインキュベーションを行った。再び上清を吸引除去し、60μl 10-5M Forskolin, 1.0-1.0~1.0-4Mの被検体を含有したPBS(+)-IBMXを添加して1.5分間、37°Cで5%CO₂存在下インキュベーションを行い、Forskolin刺激cAMP蓄積量に対するアゴニストの抑制効果の検討を行った(コントロールは、Forskolinと化合物無添加の条件とした。(Tanabe et al, Neuron, 8, 169-179(1992))。1.00μlの氷冷エタノールを添加して反応停止し、上清を別のプレートに全量回収した後、エバボレーターで常温乾固し、-20°Cで保存した。乾固したサンプルは、cAMP EIA kit(アマシャム社)を用いてcAMP量を定量した。各cAMP量からコントロール

の値を差し引いた。10-5 MForskolinで刺激を行ったときのcAMP蓄積を50%抑制する被検薬の濃度

ED₅₀値を求めた。結果を表1に示す。
【表1】

	ED ₅₀ (nM)
Comp.1	34.24
Comp.2	16.63
Comp.3	1.26
Comp.4	0.86
Comp.5	19.61
LY354740	18.74
Glutamate	8770
DCGIV	98.28
(1S,3R)-ACPD	1500
L-CCG-I	121.04

Comp.1 : (1RS,2SR,5RS,6RS)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

Comp.2 : (-)-(1R*,2S*,5R*,6R*)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

Comp.3 : (1RS,2SR,5SR,6SR)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

Comp.4 : (+)-(1R*,2S*,5S*,6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

Comp.5 : (1RS,2SR,4SR,5SR,6SR)-2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 LY354740 : (+)-(1S,2S,5R,6S)-2-アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

DCGIV : (2S,1'R,2'R,3'R)-2-(2',3'-ジカルボキシクロロブロピル)グリシン

(1S,3R)ACPD : (1S,3R)-1-アミノシクロペンタ-1,3-ジカルボン酸

L-CCG-I : (2S,1'S,2'S)-2-(カルボキシクロロブロピル)グリシン

【0104】

【発明の効果】本発明の6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体は医薬として有用であり、特にメタボトロピックグルタミン酸受容体の作動薬として有用である。したがって、本発明は、例えば精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、例えば薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に使用することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 坂上 一成
東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内

(72)発明者 富沢 一雪
東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C023 NA08
4C086 BB04 MA01 NA14 ZA02 ZA05
ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18
ZA21 ZA22 ZA23 ZA36 ZA94
ZC39
4C206 AA01 AA02 AA03 FA53 JA22
JA31 MA01 NA14 ZA02 ZA05
ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18
ZA21 ZA22 ZA23 ZA36 ZA94
ZC39
4H006 AA01 AA03 AB21 BJ30 BM20
BM71 BS20 BT22 BU44